

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2520 号

Systematic analysis of the molecular mechanisms mediated by coffee in Parkinson's Disease based on network pharmacology approach

ネットワーク薬理学に基づくパーキンソン病のコーヒーの分子メカニズムの系統的分析

李 芳君 (り ふあんじゅん)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

パーキンソン病は運動機能障害のみならず多彩な非運動症状を呈する神経変性疾患であり、進行抑制や根本治療は無い。しかしながら、過去のいくつかの疫学研究において、コーヒーの消費が多いとパーキンソン病の発症リスクが低下することが示されている。そこで、本研究はコーヒーの成分がパーキンソン病の病態に及ぼす影響について、ネットワーク薬理学解析を行い、体系的にコーヒーの生理活性成分とパーキンソン病発症メカニズムへの関与について検討した。ネットワーク解析により、47 のパーキンソン病の病態に関与する 12 種類の活性化合物を同定した。化合物 - 標的ネットワークと蛋白質 - 蛋白質相互作用ネットワークによる解析では、コーヒーの生理活性物質がパーキンソン病の病態メカニズムに関連する複数の経路を介して作用することを見出した。その結果、コーヒーの生理活性成分は、HIF-1 signal pathway、TNF signal pathway、インスリン抵抗性、セロトニン作動神経、ドーパミン作動神経などの多数の経路を介してパーキンソン病の病態に有効性を発揮することを示した。HMOX1、ABCB1、SLC6A3、DRD4 は 4 つの主要クラスターのシードであった。また、コーヒー成分の重要なターゲットについて、クラスター解析では AKT1、CARP3、MAPK1、PTGS2、STAT3、TLR4、MMP9 などが挙げられた。さらに、分子ドッキング法により、パーキンソン病に関連する標的とのコーヒー活性化合物の優れた活性が検証された。そして、クラスターリング解析によりこれらの複数の経路の中で重要な重み付けを見出し、分子ドッキング法による解析も行い、コーヒー化合物はパーキンソン病病態関連分子の活性に多大な影響を与える可能性を確認した。これらの結果より、コーヒーは神経保護、抗酸化活性、ミトコンドリア保護、抗炎症活性の促進、アポトーシスの抑制、神経伝達物質の調節、血液脳関門の保護に関連する可能性があることが示唆された。本解析より、コーヒーに含まれる多くの成分がパーキンソン病の病態経路の多くの標的に作用することで神経保護に関わる可能性が示された。